

Aus der Neurochirurgischen Klinik
der Universität Düsseldorf

Direktor: Professor Dr. med. H. Kuhlendahl

**CEREBRO-SPINALE BLUTUNGSKOMPLIKATIONEN
UNTER ANTIKOAGULANTIENTHERAPIE**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Khosrow Dalai

1978

1980

Aus der Neurochirurgischen Klinik
der Universität Düsseldorf

Direktor: Professor Dr. med. H. Kuhlendahl

**CEREBRO-SPINALE BLUTUNGSKOMPLIKATIONEN
UNTER ANTIKOAGULANTIENTHERAPIE**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Khosrow Dalai

1978



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
gez.: Prof. Dr. med. Krüskemper

I. Berichterstatter
gez.: Prof. Dr. med.
H. Kuhlendahl

II. Berichterstatter
gez.: Prof. Dr. med.
H.J. Freund

INHALTSVERZEICHNIS

	<u>Seite</u>
I. Einleitung	1
II. Hauptteil	
1. Physiologie und Pathophysiologie der Blutgerinnung	3
2. Komplikationen der gerinnungshemmenden Therapie	6
3. Darstellung des eigenen Krankengutes	11
4. Behandlungsergebnisse	27
III. Diskussion	29
IV. Zusammenfassung	33
V. Literaturverzeichnis	36



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41533920_0017

I. EINLEITUNG

In den Lehrbüchern der Inneren Medizin (7, 11, 27, 43, 46) wird als Standardtherapie nach Herzinfarkt, bei Herzviten, Lungenarterienembolie, peripheren arteriellen und tiefen venösen Thrombosen, intermittierenden cerebralen Durchblutungsstörungen, Morbus Bürger sowie Zustand nach Gefäßtransplantationen die gerinnungshemmende Medikation empfohlen. Was für die als Hauptindikation der antithrombotischen Therapie, nämlich für die an 1. Stelle der Todesursachenstatistik der BRD stehenden Herz-Kreislaferkrankungen gilt, kann auch für die an 3. Stelle der genannten Statistik stehenden Hirngefäßerkrankungen gelten: Im akuten Stadium einer transienten ischämischen Attacke (TIA), eines prolongierten, reversiblen ischämischen neurologischen Ausfalls (PRIND), eines progredienten Hirninsultes (progressive stroke) oder eines Hirninfarkts sind die Normalisierung des Blutdruckes, Behandlung einer Herzinsuffizienz oder Herzrhythmusstörung, Bekämpfung des Hirnödems und Verbesserung der Mikrozirkulation durch Hämodilution die heute einzig sinnvollen und verfügbaren Maßnahmen in diesem Stadium. Antikoagulantien sind in der Frühphase gefährlich und werden nur beim "progressive Stroke" von einigen Autoren für indiziert gehalten (7a, 8a, 8b).

Als Kontraindikationen gelten allgemein Hypertonie, schwere Arteriosklerose, eine Ulcusanamnese, schwere Leber- und Nierenerkrankungen, Colitis und Colitis ulcerosa, eine aktive Tuberkulose, Laktation und Schwangerschaft, schwerer Diabetes mellitus, allergische Dispositionen, und frühere Gehirnblutungen oder schwere Cerebralsklerose mit encephalomalacischen Insulten.

Die segensreiche Verordnung der gerinnungshemmenden Stoffe, wie Dicumarole, Heparin, Kalziumantagonisten, Fibrinolytika, Hemmung der Blutplättchenaggregation oder Bildung eines Schlangengift-Fibrinogen-Komplexes (7, 9, 10, 11, 13, 19, 43, 46, 52) hat allerdings auch zu einem Ansteigen der

Komplikationen geführt, was sich anhand der zunehmenden Zahl einschlägiger Arbeiten in der Literatur niederschlägt (Übersicht bei 2, 36, 38 und 52).

Neben den hauptsächlich die Innere Medizin betreffenden schwerwiegenden Nebenwirkungen sind im neurochirurgisch-neurologischen Krankengut ebenfalls die Fallzahlen im Steigen begriffen (1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12, 14, 15, 17, 20, 21, 26, 28, 30, 31, 32, 34, 35, 36, 39, 40, 41, 44, 45, 49, 50).

Dazu mag im besonderen auch die verbesserte Diagnostik, insbesondere die Einführung der Computertomographie beigetragen haben. So sind allein in unserer Klinik in den Jahren 1977/78 fünf Patienten behandelt worden. Allerdings sind im deutschen Schrifttum Arbeiten über cerebrospinale Blutungskomplikationen unter Antikoagulantientherapie spärlich, die letzte Übersichtsarbeit wurde von ANGSTWURM 1967 verfaßt. Damals stand das Hilfsmittel der Computertomographie noch nicht zur Verfügung, und auch die neueren Arbeiten, insbesondere die von SCHÜNDORF und KOSER beinhalten noch nicht den Fortschritt der Diagnostik. Während bis zum Jahre 1967 (ANGSTWURM) erst über 102 veröffentlichte Fälle berichtet wurde, findet man in der computertomographischen Literatur allein bei GRUMME et. al. vierzehn Fälle spontaner intracerebraler Blutungen unter einhundert Patienten, bei denen als Blutungsursache Aneurysmen und Angiome ausgeschlossen wurden. Auch RUCK und SCHÄFER sahen unter 31 intracerebralen Hämorrhagien zwei Antikoagulantienblutungen. Diese Zahlen einzelner Neurochirurgischer Kliniken belegen die Bedeutung des angeschnittenen Problems.

Dies veranlaßte uns, das Material der eigenen Klinik durchzusehen mit der Fragestellung, wie viele raumfordernde Blutungen im Bereich des Zentralnervensystems in unserem Krankengut unter Antikoagulantientherapie aufgetreten sind, unter welchen Symptomen der diesbezügliche Krankheitsverlauf begann und endete und welche Schlußfolgerungen daraus zu ziehen sind.

Physiologie und Pathophysiologie der Blutgerinnung

Die Blutgerinnung beruht auf einem engen Zusammenspiel von vasculären, humoralen und zellulären Mechanismen.

Man kann sie grob in drei Phasen einteilen :

Die erste Phase beruht auf einem Gefäßmechanismus, die zweite Phase auf dem Plättchenmechanismus und die dritte auf dem Gerinnungsmechanismus.

Nur die dritte Phase interessiert hier, Störungen dieses Mechanismus werden auch als Koagulopathien bezeichnet.

Die physiologische Blutgerinnung läuft so ab, daß in der Vorphase die Bildung von Thromboplastin (Thrombokinese) erfolgt. In der ersten Phase der Blutgerinnung folgt die Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin unter dem Einfluß der Thrombokinese und einer Reihe von Faktoren.

Die zweite Phase der Blutgerinnung schließt die Umwandlung des Fibrinogens in das Fibrin ein unter Vermittlung des vorher gebildeten Thrombins und endet in der Retraktion des Fibrins.

Auch die Fibrinolyse kann als eine notwendige letzte Phase der Blutgerinnung aufgefaßt werden, in der das Plasminogen in Plasmin umgewandelt wird, das wiederum den Abbau des Fibrins in seine Zerfallprodukte Fibrinpolypeptide und schließlich unter Zuhilfenahme von Peptidasen und Peptide katalysiert.

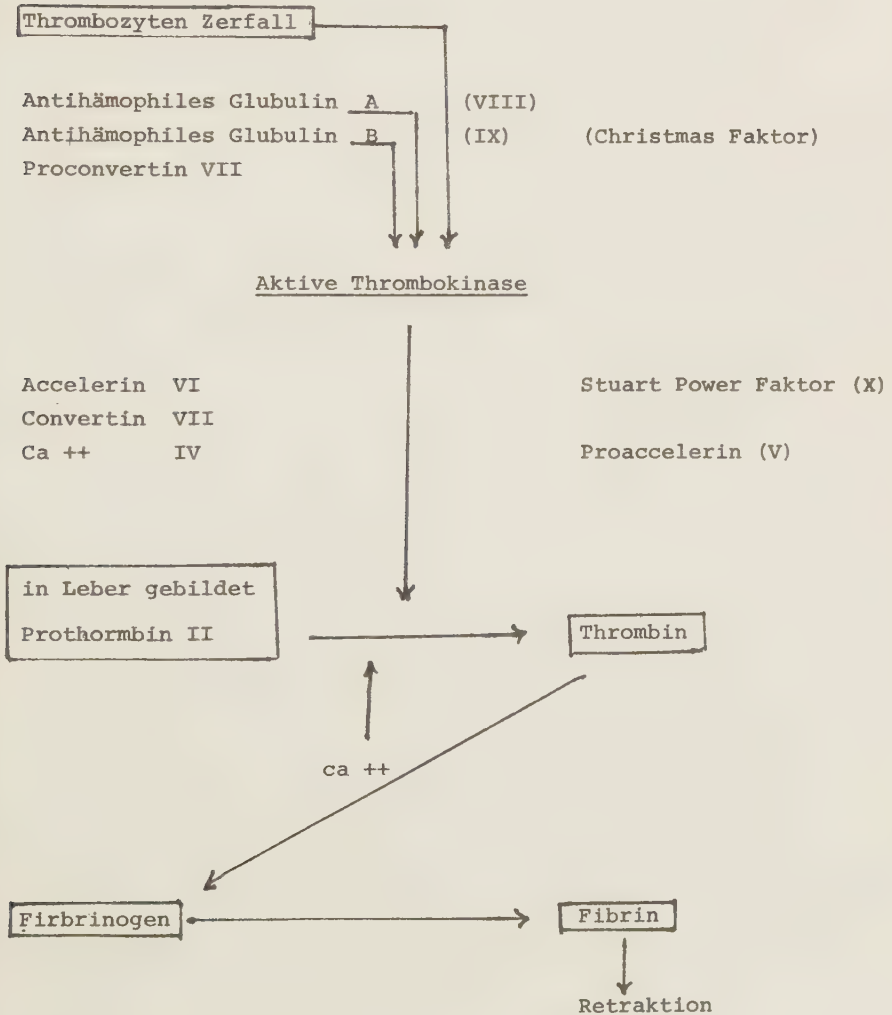
Im Normalfall sind alle für den geordneten Ablauf der Phasen verantwortlichen Gerinnungsfaktoren und -Inhibitoren in ausreichender Anzahl bzw. im Überschuß vorhanden, so daß sich ständig ein Fließgleichgewicht bildet zwischen einer latenten unterschwelligen Blutgerinnung und Fibrinolyse.

In dieses Gleichgewicht wird bei den eingangs erwähnten Erkrankungen derart eingegriffen, daß das Gerinnungspotential oder in anderen Worten die Menge an Faktoren derart vermindert oder blockiert bzw. Inhibitoren vermehrt werden, daß eine Verschiebung zur Fibrinolyse hin erfolgt, oder in anderen Worten :

es resultiert eine gewollte relative Blutungsneigung. Dies geschieht mit Hilfe von Antikoagulantien wie Heparin, Heparinoide, Hirudin, Cumarin und Indandion-Derivate sowie einige seltene Erden. Kalziumentzug ist mit dem Leben nicht vereinbar und mündet in einer schwersten Tetanie.

Physiologie und Pathophysiologie der Blutgerinnung

Vereinfachte, schematische Darstellung der Blutgerinnung und gerinnungshemmende Faktoren.



Cumarinderivate hemmen die Synthese in der Leber.

II. 2. Komplikationen der gerinnungshemmenden Therapie

Eine so differenzierte medikamentöse Therapie wie die der Blutgerinnungshemmung bedarf neben der sorgfältigen Indikationsstellung auch der Beachtung der Kontraindikationen und sorgfältiger Verlaufsbeobachtung einschließlich der benötigten Laboruntersuchungen, ebenso wie der Beachtung der Interaktion mit anderen Pharmaka. Über die Indikationen zur gerinnungshemmenden Therapie wurde eingangs bereits berichtet, die wichtigsten Kontraindikationen sind

- a) haemorrhagische Diathese
- b) Lebererkrankungen
- c) Ulcera im Magen-Darm-Trakt
- d) Hypertonie
- e) Gravidität
- f) cavernöse Tuberkulose
- g) Traumen oder Operationen im Bereich des zentralen Nervensystems
- h) Alkoholismus
- i) Leukose (nach SAURUGG)

Die Nebenwirkungen, insbesondere der am meisten benutzten Cumarin-Derivate, wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoen, Kapillarschäden und Haarausfall zählen in diesem Falle nicht zu den Komplikationen, sondern sind mögliche Begleiteffekte der Medikation, die bei nicht allzuschwerer Ausprägung in keinem Verhältnis stehen zum erwünschten Nutzen des Präparates. Es muß davon ausgegangen werden, daß durch die gerinnungshemmende Therapie insbesondere bei der Hauptindikation, der Behandlung des Herzinfarktes, nach Überwindung der 6 - 10 Wochen andauernden Akutphase die Mortalität durch die Langzeittherapie gesenkt wird (19, 26a, 38, 46a).

Zu erwähnen sind insbesondere die gefährlicheren Komplikationen, und hier stehen naturgemäß die Blutungen an erster Stelle. Diese Blutungen können durch zwei Faktorengruppen auslösbar sein, nämlich erstens zusätzliche Erkrankungen zur Grundkrankheit, die die Indikation zur Gabe des Medikamentes abgab, und zweitens Medikamente, die die Wirkung der blutgerinnungshemmenden Therapie verstärkten oder veränderten.

Es ist von einer Reihe von Erkrankungen bekannt, daß sie einen Einfluß auf die gerinnungshemmende Therapie haben. Hepatopathien, Hyperthyreose, Unterernährung, Stress und Herzinsuffizienz verstärken die Gerinnungshemmung. Ebenso wird die Gerinnung unter einer Reihe von Medikamenten, wie z.B. Anabolika, Acetylsalicylsäure, Phenylbutazon, Oxyphenbutazon, Phenylramidol, Chinin und Chinidin, Chloralhydrat, Chloramphenicol, Clofibrat, Antibiotika, Glucagon und Thyroxin, um nur einige zu nennen, gehemmt (13, 40).

Es gibt jedoch auch Medikamente, die die Wirkung oraler Antikoagulantien hemmen. Es sind dies zum Beispiel Aethanol und Barbiturate, die die Metabolisierung der Cumarine stimulieren. Das Cholestyramin hemmt die Resorption der Cumarine. Glutathion stimulieren wiederum die Metabolisierung der Cumarine. Ebenso wird von Griseofulvin die Stimulation der Metabolisierung der Cumarine erhöht.

Die Wirkung des Haloperidol ist ungeklärt, Kortikosteroide steigern die Synthese von Gerinnungsfaktoren; orale Kontrazeptiva, insbesondere Oestrogene steigern ebenfalls die Synthese von Gerinnungsfaktoren.

Durch diese Medikamente kann es zu Interaktionen kommen, die entweder die Blutgerinnungsfähigkeit in einen Bereich abgleiten lassen, der erheblich mit der Gefahr von Blutungen verbunden ist, oder im entgegengesetzten Falle die Aufhebung der Blutgerinnung nur so unvollständig werden läßt, daß der therapeutische Nutzen nicht mehr gegeben ist. Insbesondere wird aber durch Medikamenten-Interaktionen die kontinuierliche Medikation und die kontinuierliche Einstellung des Quickwertes zwischen 15 und 25 % entscheidend beeinflusst, daß seltene Kontrollen nicht mehr ausreichend sind. Es muß überdies konstatiert werden, daß die gesamte Therapie nur dann möglich ist, wenn die notwendige Mitarbeit und Intelligenz oder Einsicht des Patienten vorhanden ist. Dazu gehört selbstverständlich angesichts der Langzeittherapie mit Antikoagulantien neben der guten Aufklärung der Patienten über die regelmässige Einnahme der Medikamente und das Verbot der Selbstmedikation mit differenten anderen Medikamenten die regelmässige Kontrolle des Quickwertes. Die Patienten müssen darüber aufgeklärt sein, daß die erwähnten verschiedenen Erkrankungen und die Medikamente, die sich in vielen banalen und frei verkäuflichen Arzneien befinden, die Gerinnungsfähigkeit des Blutes so weit verändern, daß Gefahren drohen können. Für den behandelnden Arzt gilt, daß z.B. allergische Reaktionen, Thrombozytopenien, Haar- ausfall und gastrointestinale Beschwerden selten zum Absetzen des Präparates zwingen (19). Auch geringgradige Blutungen wie Mikro-Haematurie oder Hautunterblutungen sind häufig keine bedrohlichen Ereignisse. Demgegenüber stehen Blutungen in dem Magen-Darm-Trakt und in das Zentralnervensystem, die eine erhebliche Gefahr für den Patienten darstellen (29, 37).

Während hier die Blutungen in den Magen-Darm-Trakt aufgrund der typischen Befunde meist rechtzeitig erkannt werden, werden, was die eigenen Fälle ebenfalls zeigen, Blutungen in das zentrale Nervensystem selten rechtzeitig genug erkannt. (2, 20, 21, 28, 36, 41).

Die geklagten Beschwerden, die häufig uncharakteristisch sind, werden nicht in Zusammenhang mit der spezifischen Therapie gebracht und leider häufig durch Gabe differenter Medikamente therapiert, die ebenfalls wieder eine Beeinflussung der Wirkung der Antikoagulantien haben (2, 13). So fordern BAUER et.al. sowie SAURUGG und SUMMER, daß insbesondere Kopfschmerzen und Irritation peripherer Nerven bei Antikoagulantien-Therapie immer sorgfältiger abgeklärt werden müssen. Die Patienten müssen über diese Gefährdung aufgeklärt sein. Jedoch fällt auf, daß die Patienten häufig über die neurologischen Komplikationen nicht oder doch schlecht aufgeklärt worden sind.

Zwar sind die Angaben über neurologisch-neurochirurgische Komplikationen der Antikoagulantien-Therapie in der Literatur unterschiedlich, aber, wie im übrigen auch die eigenen Fälle zeigen, sind diese Komplikationen oft tödlich (5, 21, 36, 41). Im übrigen kommt es immer wieder vor, daß die Einnahme von Antikoagulantien nur auf Befragen zugegeben wird, es muß daher befürchtet werden, daß auch eine erhebliche Dunkelziffer besteht. Denn in einer Vorstudie des holländischen Thrombosedienstes ereigneten sich total acht Blutungen bei sieben Patienten, was einer Blutung pro Patient in dreizehn Jahren Behandlung entspricht. Diese Blutungen traten alle unter Marcumar auf, machten aber in keinem Falle eine Unterbrechung der Behandlung notwendig (34).

Allerdings muß man hier sehen, daß in der unbehandelten Gruppe die Letalität der Grunderkrankung, nämlich des Herzinfarktes, erheblich höher lag. Wie eingang erwähnt, muß man das Risiko der Komplikation in Verbindung setzen und abschätzen mit dem Risiko, an der Grunderkrankung zu sterben. So sind auch die Zahlen aus der Literatur zu interpretieren, nach denen in 0,18 % von 14.229 Patienten eine tödliche Blutung auftrat. Umgerechnet gibt es auf rund 350 Therapiejahre mit Cumarinen derzeit etwa einen tödlichen Blutungszwischenfall (MARX, R.). So hat sich mittlerweile herausgestellt, daß bei optimaler Durchführung die Dauerantikoagulation dem Patienten sowohl unter dem Aspekt der verminderten Reinfarktrate als auch unter dem Aspekt der Überlebensdauer nützt. Es besteht deshalb Übereinstimmung in der Literatur, daß die Therapie so lange durchgeführt werden soll, bis ein besseres Konzept zur Verfügung stehe (47).

II. 3. DARSTELLUNG DES EIGENEN KRANKENGUTES

Es wurden die Krankengeschichten der Neurochirurgischen Klinik der Universität Düsseldorf aus den Jahren 1968 bis 1978 ausgewertet. Darunter fanden sich 12 Fälle von Blutungen, bei denen in der Anamnese eine Antikoagulantientherapie zu ermitteln war. Dabei mußte ein Fall einer peripheren Nervenläsion mit der Wahrscheinlichkeitsdiagnose Marcumar-Blutung im Bereich des N. medianus ausgeschlossen werden, da die Diagnose nicht operativ oder autoptisch gesichert wurde. Bei den vorgelegten 12 Fällen wurde die Diagnose entweder intra operationem oder durch Autopsie gesichert. Die Angaben über die gerinnungshemmende Therapie wurde den Krankengeschichten entnommen, in den meisten Fällen wurde auch der Quickwert bei der Aufnahme bestimmt. Es erfolgt zunächst die Darstellung des eigenen Krankengutes anhand der Krankheitsverläufe der beobachteten Patienten.

Fall 1

J., Alfred geb. 21.09.1921

Am 10.04.1972 akut auftretende Luftnot, Übelkeit, Schweißausbruch und Klagen über brennende Schmerzen in der Brust. Nach vorübergehender Besserung der Beschwerden kam es am 11.04.1972 gegen Mittag zu einer kurzzeitigen Ohnmacht und später zu Schmerzen in der Herzgegend und heftigem Erbrechen. Der Hausarzt überwies in mit der Diagnose Herzinfarkt in ein auswärtiges Krankenhaus. Dort wurde der Patient sofort mit Streptase behandelt bis zum Quickwert von 17 % (Infarktzeichen im EKG fraglich). Am 12.04.1972 Zunahme der Kopfschmerzen und Somnolenz. Am 13.04.1972 zunehmende Bewußtlosigkeit. Meningismus. Nach neurologischem Konsil wird der Patient gegen 21. h zu uns mit der Verdachtsdiagnose Zerebrales Haematom überwiesen.

Aufnahmebefund : Tief komatös, reagiert kaum auf Schmerzreize, rechte Pupille weit und lichtstarr, links Miotisch, Atmung flach. Allgemeine Cyanose. Bei suboccipitaler Punktion wurde massiv blutiger Liquor gefunden. Wegen des schlechten Zustandes keine Operation. Tod durch zentralen Atemstillstand um 23.30 h.

Pathologisch-anatomische

Diagnose : massives zerebrales Haematom mit Einbruch in das Ventrikelsystem.

Fall 2

G., Mathilde geb. 6.3.1913

1969 kam es nach einer Hüftgelenkoperation zu einer Lungenembolie. Seither Dauermedikation mit Marcumar (Einnahme und Blutkontrollen wurden nicht regelmäßig eingehalten). Am 8.1.1972 traten plötzlich gegen Nachmittag Kniegelenkschmerzen links auf. Allmählich wurde das Gelenk dick. Gegen Abend Überweisung in ein auswärtiges Krankenhaus. Dort wurde ein Kniegelenkspunktion vorgenommen und etwa 90 ml. Haematom abgelassen. Am nächsten Tag wurde die Patientin tief bewußtlos im Bett aufgefunden, danach Überweisung zu uns.

- Aufnahmebefund : adipöse Patientin, RR 200/80, bewußtlos, Mydriasis links, beiderseits lichtstarr, Hemiparese rechts, Babinski beiderseits positiv, in der Carotisangiographie fand sich eine Verlagerung der Arteria cerebri anterior von links nach rechts.
- 09.01. Operation : Craniotomie. Ausräumung eines frischen intracerebralen Haematoms, parieto-occipital links.
- Verlauf : Die Patientin erlangte das Bewußtsein nicht mehr und es wurden Streckkrämpfe beobachtet. Am 21.01. Tod durch zentrale Dekompensation.

Fall 3

L., Ewald geb. 27.8.1912

Am 14.05.1973 Herzinfarkt, seither Dauermedikation mit Marcumar.

Am 6.08.1973 wurde der Patient wegen rechtsseitigen Kopfschmerzen in ein auswärtiges Krankenhaus stationär aufgenommen. Zunächst Verdacht auf Nasennebenhöhlenentzündung.

Am 12.08.1973 wurde der Patient zunehmend bewußtlos und mit Infusionen und konservativer Therapie und Antidot behandelt. Nach vier Tagen hellte der Patient wieder auf und wurde voll ansprechbar und orientiert. Am 25.08.1973 wurde er wieder zunehmend somnolent, daraufhin wieder Infusionstherapie. Nach neurologischem Konsil wurde er am 31.08.1973 zu uns verlegt.

- Aufnahmebefund : Starke Somnolenz, leichte Hemiparese rechts Babinski beiderseits positiv. Nach Szintigramm und Carotis-Angiogramm Verdacht auf Subdurales Haematom beiderseits.
- 31.08.1973 OP : Bohrloch beiderseits, Ausräumung von 2 dicken chronischen subduralen Haematomen parietal links und rechts.
- Verlauf : Komplikationslos. Nach Zurückbildung der Symptomatik Rückverlegung wegen Herzbeschwerden.

Fall 4

C., Sofia geb. 10.01.1948

Bei der Patientin war seit 1971 ein Mitralvitium bekannt.
Am 21.02.1973 akut auftretende Aphasie und Hemiparese
rechts. In den folgenden Tagen Rückbildung der Symptomatik.
Trotzdem wurde in einem auswärtigen Krankenhaus eine
Therapie mit Streptokinase, Marcumar und Heparin eingeleitet.
Am nächsten Abend war sie komatös, dennoch wurde die
Streptokinasetherapie fortgeführt und in eine Neurologische
Abteilung verlegt. Bei Weiterführung der Streptokinase-
Behandlung war die Patientin am Morgen des Folgenden Tages
noch komatös und es traten starke Krämpfe dazu. Gegen Nach-
mittag Cheyne-Stocke'sche Atmung und Verlegung zu uns.

Aufnahmebefund	: tief komatös, Pupillen beiderseits weit und lichtstarr, keine Schmerz- reaktion, intubiert und assistiert beatmet. EEG isoelektrisch.
Operation	: wegen schlechtem allgemeinen Zustand keine Operation
Verlauf	: am Morgen des 24.01. Tod wegen zentralem Atem- und Kreislaufversagen. Bei der Obduktion zeigte sich eine massive zerebrale Blutung mit Ventrikel- einbruch.

Fall 5

K., Karl geb. 28.02.1906

Mitte 1973 Herzinfarkt, seither Marcumarbehandlung.

Am 12.10.1975 wurde er von einem Auto angefahren und erlitt dabei mehrere Schürfwunden und Rippenfrakturen, deshalb Einweisung in ein auswärtiges Krankenhaus. Bei der dortigen Aufnahme war der Patient wach und neurologisch unauffällig. Gegen 18 Uhr trübte er zunehmend ein und es entwickelte sich eine Hemiparese rechts. Im Carotis-angiogramm stellte man ein intracerebrales Haematom links fest. Gegen 21 Uhr erfolgte die Verlegung zu uns.

Aufnahmebefund	: Soporös, Hemiparese rechts, Babinski beiderseits positiv, Pupillen gleich und mittelweit
Sofortige Operation	: ausgedehntes intracerebrales Haematom links temporal
Verlauf	: Patient konnte sich nicht erholen. Am 23.10.1975 Tod durch zentrales Regulationsversagen.

Fall 6

G., Wilhelm geb. 29.10.1911

1970 Mesenterialvenenthrombose, seitdem Behandlung mit Marcumar. Am 16.6.1975 war der Quickwert bei der Blutkontrolle 16 %, sonst war er den ganzen Tag unauffällig. Der Patient ging schwimmen, nach dem Abendessen gegen 19.00 h klagte er plötzlich über heftige Kopfschmerzen, nach 10 Minuten bewußtlos, Einweisung in eine Neurologische Klinik.

Aufnahmebefund : komatös, Pupillen beiderseits weit und lichtstarr, Liquor klar. Verlegung zu uns. Außer der obigen Symptomatik starke Krampfanfälle beiderseits mit positivem Babinski. Im EEG stellenweise sehr flache Delta-Wellen. Gabe von Konakion und PPSB. In Carotisangiogramm Nachweis des zerebralen Kreislaufstillstandes.

Operation : keine

Verlauf : Am 22.06.1975 Tod durch Herzstillstand. Obduktionsbefund ergab ein subdurales Haematom rechts.

Fall 7

N., Frieda geb. 09.08.1909

Seit zwei Jahren wegen Myocardinfarkt Behandlung mit Marcumar. Am 16.12.1976 traten plötzlich Kopfschmerzen mit Übelkeit und Erbrechen auf. Am nächsten Tag Sprachstörungen mit Jacksonanfällen. Die Patientin wurde im Krankenhaus konservativ behandelt. Nach einigen Tagen Besserung der Symptomatik, jedoch weiterhin Kopfschmerzen. Am 25.12.1976 wiederholen sich die Sprachstörungen und Jacksonanfälle mit Anisokorie rechts. Links positive Babinski und im Laufe der nächsten Tage zunehmender Somnolenz. Quickwert 12 %. Am 29.12.1976 nach Konaktionbehandlung Carotisanangiogramm. Neurochirurgisches Konsil. Die Angiographie zeigte einen raumfordernden Prozeß rechts temporal. Verlegung zu uns am 29.12.1976 gegen 11 Uhr.

Sofortige Operation : Craniotomie, ausgedehntes
chronisches subdurales Haematom
rechts parieto-temporal.

Verlauf : Die Patientin erholt sich erst
einmal gut und war ansprechbar.
Nach einigen Tagen jedoch verschlechterte sich der allgemeine
Zustand wieder. Am 09.01.1977
Tod durch zentrale Dekompensation.

Fall 8

K., Ottomar, geb. 14.09.1929

Der Patient erlitt 1972 zweimal einen Herzinfarkt. 1974 wurde dem Patienten ein coronarer Bypass angelegt. Seither Marcumarbehandlung. Anfang 1977 bekam er Kopfschmerzen, die Intensität war wechselhaft. Er wurde ca. 14 Tage in einem auswärtigen Krankenhaus stationär behandelt, anschließend verließ er das Krankenhaus auf eigene Gefahr. Einige Tage nach der Entlassung bekam er außer Kopfschmerzen Gangstörungen und seine Frau bemerkte eine Wesensveränderung. Am 7.4.1977 wurde er in ein auswärtiges Krankenhaus überwiesen. Dort blieb der Patient bis zum 26.4.1977 und nach Rücksprache und konsiliarischer Vorstellung wurde er am 26.04.1977 in unsere Klinik aufgenommen.

Aufnahmebefund : Der Patient war in einem reduzierten Allgemeinzustand, leicht verwirrt mit motorischer Aphasie, leicht linksbetonte Ataxie, keine sichere periphere Parese, Reflexe unauffällig, keine Pyramidenbahnzeichen. Bei der Diagnostik fanden wir bei dem Patienten ein subdurales Haematom links frontal. Der Quickwert war 39 %.

Operation 09.05.77 : Bohrloch links parietal und osteoklastische Erweiterung. Unter der Dura fand sich eine Haematomkapsel, nach Öffnung der Kapsel entleerten sich ca. 60 ml schwarzflüssigen Haematoms.

...

Verlauf : Einige Tage nach der Operation kam es über die Gummidrainage zu einer Infektion und erneuten Jackson-Anfällen. Aus diesem Grund wurde der Patient am 6.5.1977 noch einmal operiert, dabei Ausräumung der Haematomkapsel intoto.

Anschließend erholt sich der Patient unter Antibiotika-Behandlung gut und im Laufe von 2 Wochen bildet sich die bestehende Hemiplegie und Aphasie vollständig zurück. Am 6.6.1977 wurde der Patient ohne neurologisch-pathologischen Befund entlassen.

Fall 9

G., Emmi, geb. 15.03.1936

Die Patientin wurde am 23.12.1977 um 4 Uhr plötzlich unruhig und bekam Sprachstörungen. Der Hausarzt überwies sie sofort in die Neurologische Klinik. Dort fand man eine sensorische Aphasie und Facialisparese rechts. Am gleichen Tag erfolgte die Verlegung in die Klinik für Innere Medizin unter der Verdachtsdiagnose eines ischämischen Herzinsultes bei Mitralvitium. Die Patientin wurde sofort mit Liquemin und Marcumar behandelt. Am nächsten Tag verschlechterte sich der Zustand zunehmend und die Symptomatik war progrediert. Es traten eine Hemiparese rechts, komplette Aphasie, Meningismus und Bewusstseinsverlust auf. Es wurde eine Lumbalpunktion gemacht und es ergab sich ein blütiger Liquor. Danach übernahmen wir die Patientin.

Aufnahmebefund : Bei der oben genannten Symptomatik wurde ein Computertomogramm durchgeführt. Dabei fanden wir ein intracerebrales Haematom links fronto-temporal mit Ventrikeleinbruch.

Operation 28.12.1977: Craniotomie links fronto-temporal. Ausräumung eines hühnereigroßen intracerebralen Haematoms mit Ventrikeleinbruch.

...

Verlauf : Postoperativ erholte sich die Patientin ziemlich gut. Die komplette Aphasie war rückläufig und die Patientin sprach kurze Sätze. Die rechtseitige starke Parese zeigte unter krankengymnastischer Behandlung eine Tendenz zur Besserung. Wir verlegten die Patientin am 30.01.1978 in eine Rehabilitationsklinik zur Weiterbehandlung.

Fall 10

K., Kurt geb. 08.08.1913

1965 erkrankte der Patient an einem Herzinfarkt, seither Marcumarisierung. 5 Tage vor Klinikaufnahme bekam er einen akuten Hexenschuß. Draußen wurde er mit Amuno-Suppositorien sowie paravertebralen und intraglutealen antirheumatischen Injektionen behandelt, 3 Tage danach kam es dann zu Miktionsstörungen und heftigen, zunehmenden Schmerzen im Brust-Lendenbereich. Einige Tage später stellte sich eine Paraparese ein. Es erfolgte daraufhin die Aufnahme in unserer Klinik am 15.08.1976 um 6 Uhr.

Aufnahmebefund : Wir fanden eine mittelgradige Paraparese beider Beine, eine Blasen-Mastdarm-Lähmung sowie eine Gefühlsstörung von L1 abwärts. Quickwert 10 %.

Operation : Laminektomie von D9 bis L1, es fand sich ein massives, teils dunkelflüssiges epidurales Haematom, das total ausgeräumt wurde.

Verlauf : Postoperative Verlauf war ungestört, die Lähmungen zeigten eine rasche Rückbildungstendenz. Nach einigen Tagen konnte der Patient umhergehen. Auch die Blasen-Mastdarm-Lähmung bildete sich weitgehend zurück, jedoch war bei der Entlassung noch eine geringe Menge Restharn vorhanden. Die Sensibilitätsstörungen und Sehnenreflexe waren weitgehend wieder normalisiert. Wir verlegten den Patienten in das ursprüngliche Krankenhaus wegen Myocarderkrankung zurück.

Fall 11

K., Wilhelm geb. 24.03.1914

1947 Herzinfarkt, seither Marcumarbehandlung.

Am 13.02.1978 morgens um 10 Uhr fiel der Patient am Arbeitsplatz hin, danach bekam er Kopfschmerzen, im Laufe des Tages Zunahme der Kopfschmerzen, anschließend wurde er bewußtlos. Um 17 Uhr per Notarzt Einweisung in die Neurochirurgische Klinik.

Aufnahmebefund : Patient komatös, Atmung spontan, Brillenhaematom, reagiert auf Schmerzreize mit Streckkrämpfen beiderseits. Keine Pyramidenbahnzeichen, Pupillen beiderseits mittelweit, lichtstarr, Echo-Verschiebung von links nach rechts, Quickwert bei Aufnahme 23 %

Sofortige Operation: Bohrloch links temporal und osteoklastische Erweiterung. Bei Duraöffnung entleert sich spontan ein koaguliertes subdurales Haematóm etwa 1 cm dick fronto-temporo-parietal.

Verlauf : der Patient blieb bewußtlos und erholte sich nicht mehr, dazu kam eine Pneumonie, so daß er unter dem Zeichen einer zentralen Dekompensation am 16.02.1978 starb.

Fall 12

G., Adolf geb. 15.09.1930

Der Patient bekam 1974 einen Hinterwandmyocardinfarkt, seit dieser Zeit stand er unter Marcumar. Am 12.02.1978 wurde er in einem auswärtigen Krankenhaus wegen einer Zuhause aufgetretenden, zunehmenden rechtsseitigen Halbseitenlähmung und mehrfachem Erbrechen stationär aufgenommen. Im Laufe der weiteren stationären Beobachtung trübte der Patient bis Mitternacht hochgradig ein, weshalb die Verlegung in die hiesige Klinik erfolgte. Nach Angabe seiner Ehefrau zog sich der Patient einen Tag vor der Krankheit am Arbeitsplatz ein leichtes Trauma zu !

Aufnahmebefund : Patient tief komatös, zeigte eine komplette rechtsseitige Lähmung der Extremitäten und hatte erweiterte lichtstarre Pupillen. Atmung und Kreislauf waren noch ausreichend stabil. Die durchgeführten diagnostischen Untersuchungen wie Echoencephalographie und Carotisangiographie ließen den Verdacht auf das Vorliegen einer intracraniellen Raumforderung aufkommen. Quickwert 23 %

Sofortige Operation : Es fand sich jedoch keine umschriebene Blutung. Auffällig war jedoch eine massive Hirnschwellung. Die danach durchgeführte Computertomographie zeigte eine umschriebene Blutung im Hirnstammereich.

Verlauf : Der Patient blieb komatös und erholte sich nicht mehr. Unter dem Zeichen eines zentralen Regulationsversagens starb er am 19.02.1978. Keine Autopsie.

Pkt. und Sex	J	Grundkrankheit	Therapie-Dauer	med.	Quitt b. Aufnahme	akut oder chronisch	Op	Diagnose	Verlauf
A.J. ♂	51	Verdacht Herzinfarkt	3 Tage	Streptase	17 %	akut	-	massiv intracerebrales Hämatom mit Ventrikelausbruch	Exitus
M.G. ♂	59	Lungenembolie	3 Jahre	Marcumar	-	akut	Cranioleiste Parieto-Occipital links	frisches intracerebrales Hämatom Parieto-Occipital links	Exitus
E.L. 0	61	Herzinfarkt	3 Monate	Marcumar	24 %	chronisch	Borbiloch behinderndes periplet	Chron. S.D.H. behinderndes periplet	Heilung ohne Defekt
S.G. ♂	25	Mitralvalvulose	4 Tage	Streptokinase Marcumar Heparin	40 %	akut	-	massiv intracerebrales Hämatom mit Ventrikelausbruch	Exitus
K.K. 0	74	Herzinfarkt	1 Jahr	Marcumar	24 %	akut	Cranioleiste links temporal	intracerebrales Hämatom links temporal	Exitus
K.S. 0	66	Mesenterial-venenthrombose	5 Jahre	Marcumar	18 %	akut	-	massives subdurales Hämatom in rechter Großhirn-Hemisphäre	Exitus
F.M. ♂	75	Myocardinfarkt	2 Jahre	Marcumar	12 %	akut	Cranioleiste rechts Parieto-temporal	ausgedehntes chronisches S.D.H. rechts Parieto-temporal	Exitus
O.K. 0	56	Herzinfarkt, Bypass-Op. coronar	4 Jahre	Marcumar	24 %	chronisch	Cranioleiste links frontal	chronisches S.D.H. links fronto-temporal	Heilung ohne Defekt
E.S. ♂	41	Mitralvalvulose	5 Tage	Liquasin Marcumar	-	akut	Cranioleiste links fronto-temporal	intracerebrales Hämatom mit Ventrikelausbruch	Immolid
K.K. 0	64	Herzinfarkt	10 Jahre	Marcumar	23 %	akut	Cranioleiste links temporal	S.D.H. fronto-temporal periplet	Exitus
A.S. 0	48	Herzinfarkt	3 Jahre	Marcumar	23 %	akut	Cranioleiste links fronto-temporal periplet	massive Hirnödeme in C1., Bildung Hirnstamm	Exitus
K.S. 0	63	Herzinfarkt	11 Jahre	Marcumar	10 %	akut	Laerlektionale OP-L1	Epiduralraumb Hämatom OP-L1	Heilung ohne Defekt

II. 4. Behandlungsergebnisse

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß von den zwölf in den Jahren 1968 bis 1978 behandelten zerebro-spinalen Blutungskomplikationen unter Antikoagulantientherapie neun Patienten operiert werden konnten, während drei Patienten bereits im Praefinalstadium in die Klinik kamen, so daß eine Therapie nicht mehr in Betracht kam.

Schlüsselt man diese Patienten auf, so waren folgende Blutungskomplikationen vertreten :
Subdurale Haematome in fünf Fällen,
Intracerebrale Haematome in drei Fällen,
Hirnmassenblutungen mit Ventrikeleinbruch in zwei Fällen,
Isolierte Stammhirnblutung in einem Fall und
Spinale Blutungen : ein epidurales Haematom.

Von den neun in der hiesigen Klinik operierten Patienten verstarben fünf. Die restlichen vier Fälle teilen sich auf in drei Heilungen (restitution ad integrum) und eine Defektheilung mit nachfolgender Invalidität.

Die sich hierin ausdrückende schlechte Prognose wird verständlich, wenn man die Zeitdauer der ersten Symptome der Blutung vergleicht mit dem Zeitpunkt der Klinikeinweisung und wenn der Verlauf mit dem Aufnahmebefund bei Klinikeinweisung korreliert wird.

Hier wird deutlich, daß die meisten Patienten, insbesondere die mit nachfolgendem letalem Ausgang, eindeutig zu spät in die Fachklinik kamen. Häufig befanden sich die Patienten schon in dezerebriertem Zustand, die durchgeführten Operationen waren die ultima ratio. Nur in den Fällen, in denen

der Ausgangsbefund ausreichend war, resultierten auch entsprechende Heilungserfolge.

Auffällig ist weiterhin, daß der Quickwert bei der Aufnahme lediglich in zwei von zwölf Fällen unter 15 % lag, nämlich 10 und 12 %. Von diesen beiden Patienten verstarb einer, der andere wurde ohne Defektheilung entlassen. Bei den übrigen Patienten lag der Quickwert im therapeutischen Bereich, bei einem der Verstorbenen lag er sogar um 40 %, allerdings war hier akut neben der Medikation von Marcumar auch noch Heparin und Streptokinase gegeben worden.

Auffällig ist weiterhin, daß von den vier Heilungen zwei chronische subdurale Haematome waren, die nach der Entlastungstrepanation beide ohne Defekt ausheilten. Keiner der Verstorbenen litt an einem chronischen subduralen Haematom, bei allen hatte es sich um akute Blutungen gehandelt. Daraus lassen sich einige Folgerungen ziehen, die in der Diskussion noch einmal aufgegriffen werden.

In Tabelle 1 sind die behandelten Patienten noch einmal aufgelistet und übersichtsmässig klassifiziert nach Geschlecht, Alter, Grunderkrankung, Therapiedauer, Medikation, Quickwert bei der Aufnahme, akutem oder chronischem Verlauf, Art der Operation, abschließender Diagnose sowie dem Ausgang der Erkrankung.

III. D i s k u s s i o n

Nachdem in den 30er und 40er Jahren, ausgehend von der Beobachtung, daß Kühe, die verdorbenen Süßklee gefressen hatten, Blutungsübel bekamen, die pharmakologische Grundlagenforschung der Cumerinderivate und ihre Beeinflussung des Gerinnungssystems eingeführt wurde, erfolgte Anfang der vierziger Jahre die klinische Anwendung.

Schon die ersten Indikationen waren der Behandlung von Thrombosen und Embolien sowie der Behandlung des Herzinfarktes gewidmet. Schon früh gab es Berichte über Blutungskomplikationen der Anti-Vitamin-K-Behandlung (6, 22). So wurde neben allgemeinen Komplikationen, wie Überempfindlichkeitsreaktionen, Haarausfall, Kapillarschädigung erstmals 1951 über Todesfälle bei Dicumarolbehandlung berichtet (51).

Mittlerweile sind die neurologisch-neurochirurgischen Komplikationen der gerinnungshemmenden Therapie die gefährlichsten Zwischenfälle neben gastrointestinalen Blutungen. 0,18 % von 14229 untersuchten Fällen starben an tödlichen Blutungen (22, 23, 24). Berücksichtigt man die Zahlen des modellhaften holländischen Thrombosedienstes (38) und rechnet auf die BRD hoch, so ereignen sich bei ca. 521.000 mit Antikoagulantien behandelten Patienten (nach stat. Jahrbuch für die BRD 1973) allein 600 tödliche Blutungen (POSER zitiert nach ROOS). Andere Autoren geben 0,01 % Blutungen ins ZNS an (52), während deutlich höhere Zahlen von RIEDLER (4 tödliche Blutungen auf 200 Patienten) und Gossens (1 auf 365 Patienten) angegeben werden.

NICHOL und BERG berichten über 2 tödliche Blutungen von 78 Patienten und GROCH über 5 Blutungen ins Nervensystem von 108 Patienten. Berücksichtigt man, daß in der Todesursachenstatistik an 3. Stelle Hirngefäßerkrankungen stehen, so muß man bei 108409 Todesfällen (Statistisches Jahrbuch der BRD 1971) eine erhebliche Dunkelziffer an Hirnblutungen bei gerinnungshemmender Therapie vermuten. Daß allein in der eigenen Klinik 5 von 12 Fällen in den Jahren 1977/78, in denen erstmals die Computertomographie als Diagnosemittel zur Verfügung stand, behandelt wurden, ist wahrscheinlich kein Zufall. So berichten GRUMME et.al. über 14 spontane intracerebrale Blutungen von 100 Patienten, bei denen als Blutungsursache Aneurysmen und Angiome ausgeschlossen wurden. HUK und SCHIEFER sahen 2 Antikoagulantienblutungen ins ZNS von 31 intracerebralen Haemorrhagien (12). Aufgrund dieser ersten Erfahrungen in Deutschland mit der Computertomographie (CT) muß festgestellt werden, daß die sogenannten Marcumarblutungen ins ZNS doch wohl häufiger sind als bisher allgemein angenommen wurde, da bisher die Möglichkeit des direkten Nachweises fehlte. Diese ist mit der Computertomographie nun einwandfrei gegeben. Da überdies diese Methode nicht invasiv, einfach und schnell durchführbar ist, ist nicht einzusehen, wenn in Zukunft Patienten nicht abgeklärt werden, bei denen der Verdacht auf eine Blutungskomplikation besteht. So geht doch aus der Literatur eindeutig hervor (2, 36, 41), daß die Schnelligkeit der Diagnostik und Therapie mit entscheidend sind für den Krankheitsausgang. Sicher werden Patienten mit Hirnmassenblutungen auch weiter dem Tode geweiht sein, aber begrenzte Hirnblutungen sind auch bei einem verminderten Quickwert mit der entsprechenden Therapie operabel (20, 21, 30)

Daher muß entweder der Kopfschmerz als Leitsymptom einer Blutung in das ZNS aufgefaßt werden (2, 36, 40), der in jedem Fall der intensiven Abklärung bedarf, wobei heute, falls möglich, die CT-Untersuchung nach der klinisch-neurologischen Untersuchung wohl am verlässlichsten ist.

Darüberhinaus steht fest, daß Blutungskomplikationen häufig nicht allein der gerinnungshemmenden Therapie angelastet werden können, zumal ein Teil der Patienten anderweitig, sei es durch Hypertonie, Arteriosklerose oder andere Erkrankungen, vorbelastet war (2, 40). Jedenfalls bedarf insbesondere der Hypertoniker der Überlegung, ob Antikoagulantien überhaupt indiziert sind. Andererseits sind die kontrollierten Studien bei der Behandlung des Herzinfarktes so überzeugend, daß man die (seltene) Komplikation einer intrazerebralen Blutung abwägen muß gegen den (häufigeren) Re-Infarkt mit Todesfolge. Die Statistik spricht hier eindeutig zugunsten der Antikoagulantien-Therapie. Dies schließt nicht aus, daß bei der nötigen Sorgfalt ein Teil tödlicher Komplikationen bei entsprechender Aufklärung der Patienten oder Vorsicht der behandelnden Kollegen hätte vermieden oder zumindest rechtzeitig mit Aussicht auf Erfolg behandelt werden können. Die eigenen Zahlen - 8 Todesfälle von 12 Patienten - von denen drei Patienten schon praefinal zur Aufnahme kamen, sprechen eine beredte Sprache. Selbst bei den Patienten, bei denen noch eine causale Therapie versucht wurde, war der Ausgangsbefund meist schon so schlecht, daß hier eine Letalität von 60 % resultierte. Diese Zahlen sind durchaus vergleichbar mit der Literatur, wo 25 % (36) und 33 % (41) angegeben werden, wenn man bedenkt, daß das Krankengut einer Neurochirurgischen Klinik ein negativ selektioniertes darstellt. So zitiert z. B. ANGSTWURM bei den intracerebralen Blutungen eine Letalität von 56 Patienten von 61 Fällen ! Während wie bei uns subdurale Blutungen eine bessere Prognose zeitigten (eigene Zahlen : 2 von 5 Überlebten)-

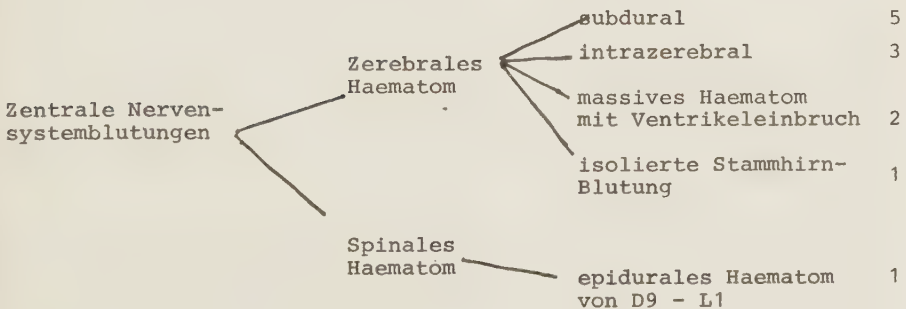
überlebten nach der Literatur von 20 berichteten Fällen 12.
(2).

Bei den Subarachnoidalblutungen war laut Literaturangaben die Letalität 50 %, bei Kranken mit spinalen Blutungskomplikationen starben 5 von 16; in den restlichen Patienten blieben häufig schwere Restschäden zurück (2).

Die eigenen Zahlen lassen eine statistische Auswertung nicht zu, nur in Verbindung mit den bisher in der Literatur mitgeteilten Fällen ergibt sich ein Überblick über die Gefährdung durch die orale Antikoagulantien-Therapie.

IV. Zusammenfassung

In den Jahren 1972 bis 1978 wurden in der Neurochirurgischen Klinik Düsseldorf 12 Patienten mit gesicherten Zerebro-spinalen Blutungen behandelt. Nach der Besprechung der Physiologie und Pathophysiologie der Blutgerinnung sowie der Diskussion von Für und Wider der Antikoagulantien-Therapie werden die eigenen Fälle vorgestellt. Es wurden 9 Patienten operiert, 3 Patienten konnten wegen Einlieferung im finalen Stadium nicht mehr operiert werden; die Blutungen wurden autopsisch nachgewiesen. Die Lokalisation verteilte sich folgendermaßen :



Von den neun Operierten überlebten vier Patienten, davon einer mit Defektheilung.

Auffällig war, daß sich fast alle Blutungskomplikationen durch Krankheitszeichen ankündigten. Hier wurden an erster Stelle Kopf- und/oder Rückenschmerzen, Übelkeit und Erbrechen geklagt. Die allgemeinen Symptome deuten schon auf eine relative Überdosierung der Therapie hin - so war bei vier Patienten der Quickwert unter 20 % vermindert.

Die häufig uncharakteristischen Zeichen von Seiten des Nervensystems führten oft zu einer falschen Einschätzung der Ursachen und demzufolge auch zu falschem therapeutischen Vorgehen, entweder mit fehlerhafter medikamentöser Therapie und nachfolgender Verstärkung des blutgerinnungshemmenden Effektes (2 unserer Patienten) oder gar einer kontraindizierten Injektionsbehandlung (1 Patient).

Demzufolge verlief auch die diagnostische Abklärung schleppend und die Klinikeinweisung erfolgte meist zu spät (3 Patienten von 12, bei denen eine operative Intervention nicht mehr möglich war).

Auch die behandelten Patienten kamen so spät, daß die operative Entlastung nicht mehr den erwarteten Erfolg brachte. 5 Patienten verstarben unter den Zeichen des zentralen Regulationsversagens.

Je kleiner die Zeitspanne vom ersten Auftreten der Initialsymptome bis zur Klinikeinweisung war, desto günstiger war die Prognose. Besonders ein Patient mit spinalen epiduralen Haematomen kam so frühzeitig in die Klinik, daß nach der Operation eine Restitutio ad integrum erfolgen konnte.

Häufig machten Patienten und Angehörige keine Angaben über ihre Antikoagulantien-Therapie, dies erst nach gezielter Befragung. Ebenfalls waren sie nicht ausreichend über Wirkungen und Nebenwirkungen sowie mögliche Komplikationen insbesondere im Bereich des ZNS aufgeklärt, eine Kontrolle des Quickwertes erfolgte oft in zu langen Abständen (10 von 12 Patienten in mehreren Wochen). Nach Durchsicht der in der eigenen Klinik behandelten Fälle und in Übereinstimmung mit der Literatur ist zu fordern, daß

1. die Patienten mehr über Wirkungen, Nebenwirkungen und Komplikationen auch im Bereich des ZNS, sowie Abhängigkeiten von anderen Medikamenten aufgeklärt werden und einen Paß tragen,
2. die Gerinnungswerte regelmäßig kontrolliert werden,
3. bei den geringsten Anzeichen auf eine Beteiligung des Nervensystems neben der Kontrolle des Quickwertes die gezielte neurochirurgische Diagnostik erfolgt
4. die niedergelassenen Ärzte verstärkt darauf achten müssen, daß Komplikationen unter Antikoagulantien-therapie von Seiten des ZNS frühzeitig erkannt und behandelt werden.

Nur auf diese Weise kann es möglich werden, Blutungskomplikationen unter Antikoagulantien-Therapie frühzeitig zu erkennen und mit Aussicht auf Erfolg zu behandeln.

V. LITERATURVERZEICHNIS

1. ALDERMAN, D.B. : Extradural spinal cord hematoma.
Report of a case due to Dicumarol
and review of the literature.
New Engl. J. Med., 255, 839-842,
1956
2. ANGSTWURM, H. und FRICK, E. : Nil nocere!
Neurologische Komplikationen der
Antikoagulantientherapie
Münch. med. Wsch. 109,
1103-11p9, 1967
3. ASKEY, J.M. : Hemorrhage During Long-Term
Anticoagulant Drug Therapy.
Calif. Med. 6, 104, 1966
- 3a. BAKER, A.B. und KATSUKI, S. : Stroke: US and Japan.
Summary and Conclusion.
Geriatrics 24, 124 f., 1969
4. BARRON, K.D. and
FERGUSSON, G. : Intracranial hemorrhage as a
complication of anticoagulant
therapy. Neurology 9, 447-455, 1959
5. BAUER, U., WIECZOREK, V.,
BOCK, R., BRODKORB, W. : Intrakranielle Komplikationen unter
der Antikoagulantientherapie.
Dtsch. Gesundheitswesen 28, 360-363,
1973
6. CLOWARD, R.B. and
YUHL, E.T. : Spontaneous intraspinal hemorrhage
complicating dicumarol therapy.
Neurology, Minneap. 5, 600-602, 1955
7. DENNIG, H. : Lehrbuch der Inneren Medizin.
Bd. 1 und Bd. 2 Georg Thieme Verlag,
Stuttgart 1979
- 7a. DORNDORF, W. : Schlaganfälle
Georg Thieme Verlag, 1975

8. EISENBERG, M.M. : Bishydroxycoumarin toxicity.
Some Physiological Aspects and
Report of a death from
Spontaneous Subcural Hematoma.
JAMA 170, 2181-2184, 1959
- 8a. GÄNSHIRT, H. : Der Hirnkreislauf.
Georg Thieme Verlag,
Stuttgart, 1972
- 8b. GÄNSHIRT, H. : Zerebrale Mangel durchblutung.
Med. Welt 24, 973-975, 1973
9. GROCH, S.N., HURWITZ, L.J.,
McDEVITT, E., WRIGHT, I.S. : Problems of anticoagulant therapy
in cerebrovascular disease.
Neurology 9, 786-793, 1959
10. GOODMAN, L.S. and
GILMAN, A. : Pharmacological Basis of
Therapeutics : Textbook of
Pharmacology, Toxicology and
Therapeutics for Physicians and
Medical Students, New York,
the Macmillan Company p. 1518,
1955
11. GROSS und P.S. SCHÖLLMERICH : Lehrbuch der Inneren Medizin,
Verlag F.K. Schattauer,
Stuttgart - New York, 1977
12. GRUMME et. al. : Diagnosis of Spontaneous Intra-
cerebral Hemorrhage by
Computerized Tomography.
In: Cranial Computerized
Tomography. Ed.: W. Lanksch and
E. Kazner, 284-290, 1976
Springer-Verlag Berlin, Heidelberg,
New York
13. GUGLER, R. : Beeinflussung der Wirkung oraler
Antikoagulantien durch andere
Pharmaka. Med. Welt 25, 12-15,
1974

14. HARIK, S.L., RAICHLE, E.
and REIS, D.J. : Spontaneously remitting spinal
epidural hematoma in a patient
on anticoagulants. N.Engl. J.
Med. 284, 1355-1357, 1971
15. HARRIS, M.E. : Spontaneous epidural hemorrhage.
Am J. Roentgenol. Radium Ther.
Nucl. Med. 105, 383-385, 1969
16. HUK, W. and SCHIEFER, W. : Computerized Tomography
(Siretom) of Acute Cerebro-
vascular Events.
In: Cranial Computerized
Tomography. Ed.: W. Lanksch and
E. Kazner, 264-272, 1976
Springer-Verlag, Berlin,
Heidelberg, New York
17. JACOBSON, J., MACABBE, J.J.,
HARRIS, P., et.al. : Spontaneous epidural hemorrhage
during anticoagulant therapy
Br. Med. J. 1, 522-523, 1966
18. JACQUES, L.B. : Spontaneous hemorrhage with
anticoagulants. Circulation 25,
768, 1962
19. JAENECKE, J. : Antikoagulantien und Fibrinolyse-
therapie. Verlag Georg Thieme,
Stuttgart, 1971
20. LEVY, H., STULA, D. : Neurochirurgische Aspekte bei
Antikoagulantienblutungen im
Zentralnervensystem.
Dtsch. med. Wsch., 96,
1043-1048, 1971
21. LEVY, A. : Blutung ins Zentralnervensystem,
eine schwere Komplikation der
Antikoagulantientherapie.
Ther. Umschau 28, 821-825, 1971
22. LILLY, G.D., and LEE, R.M. : Complications of anticoagulation
therapy. Surgery 26, 957-968,
1949

23. MARX, R. : Nebenwirkung bei Langzeittherapie mit Kumarinen. Med. Klin. 60, 695, 1965
24. MARX, R. : Diskussionsbemerkung anlässlich des XII. Hamburger Symposiums über Blutgerinnung v. 16. und 17. Mai 1969, Thrombose und Embolie, Supplementum XXXVIII ad "Thrombosis et Diathesis haemorrhagica". Schattauer Verlag, Stuttgart 1970
25. MARX, R. : Probleme der Antikoagulantienbehandlung. Zschr. Allgem. Med./Landarzt 46, 1212-1226, 1970
26. MIDDLETON, G.D., EDWARDS, D.H. : A case of spinal subarachnoid hemorrhage complicating anticoagulant therapy, Brit. J. Clin. Pract. 19, 414-415, 1965
- 26a. MÖSSLACHER, H. : Kardiologische Aspekte in der Behandlung von Patienten in der Rehabilitationsphase. In: Der Herzinfarkt, Ed. G. Schettler, F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart - New York, 1977
27. MÜLLER, SEIFERT : Taschenbuch der medizinisch-klinischen Diagnostik. J.F. Bergmann Verlag, München, 1966
28. NATHANSON, M., CRAVIOTO, H., COHEN, B. : Subdural hematoma related to anticoagulant therapy. Ann. Intern. Med. 49, 1368-1372, 1958
29. NICHOL, E.S. and BORG, J.F. : Long-term Dicumarol therapy to prevent recurrent coronary artery thrombosis. Circulation 1, 1097-1104, 1950
30. OLDENKOTT, P. und DRIESEN, W. : Med. Welt 17, 305, 1966

31. PAN, A., ROGERS, A.G.,
PEARLMAN, D. : Subdural hematoma complicating
anticoagulant therapy. Canad. Med.
Assoc. J. 82, 1162-1164, 1960
32. PAPO, J., LUONGO, A. : Massive intramedullary hemorrhage
in a patient on anticoagulants.
J. of Neurosurgical Sciences
Oct.-Dec. 74, 268-270, 1974
33. PASTOR, B., RESNICK, M.E.,
RODMAN, T. : Serious hemorrhagic complications
of anticoagulant therapy. JAMA 180,
747-751, 1962
34. PIA, H.W. : Ursachen und chirurgische Behandlung
der nichttraumatischen Hirnblutungen.
Therap.Gegenw. 28, 49-59, 1959
35. PRAGER, D. : Subdural hematoma and anticoagulant
treatment. Lancet 2, 800, 1969
36. POSER, S. und RITTER, G. : Der Antikoagulantienzwischenfall in
der Neurologie
Fortschr. med. 92 Jg. Nr. 29,
1146-1169, 1974
37. RIEDLER, L., FLORA, G.
HUSSL, H. : Blutungskomplikationen bei Antikoagu-
lantien-Langzeittherapie.
Med. Welt 307-309, 1965
38. ROOS, J. : Organisation und Erfahrungen des
holländischen Thrombosedienstes.
Z. ges. inn. Med. 21, 212-215, 1966
39. ROTMAN, M., ZANDER, E. : Hémorragies intracrâniennes comme
complications du traitement anti-
coagulant. Schweiz. Rdsch. Med. 60,
459-464, 1971
40. SAURUGG, D., SUMMER, K. : Antikoagulantientherapie und intra-
kranielle Blutungen. Wien,
Med. Wsch. 123, 113-118, 1973

41. SCHÖNDORF, H. : Blutungskomplikationen am Nervensystem unter Antikoagulantientherapie, Münch. Med. Wschr. 116 Nr. 8, 373-377, 1974
42. SEDZIMIR, C.B., ROBERTS, J.R., OCCLESHAW, J.V., BUXTON, P.H. : Gowers' syringal haemorrhage. J. Neurology Neurosurgery and Psychiatry. 37, 312-315, 1974
43. SIEGENTHALER : Klinische Pathophysiologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1975
- 43a. SIEKERT, R.G. und C.H. MILLIKAN : Changing carotid brait in transient cerebral ischemic attacks. Arch. Neurol. (Chic.) 14, 302 f., 1966
44. SPURNY, O.M., RUBIN, S., WOLF, J.W. and WU, N.Q. : Spinal epidural hematoma during anticoagulant therapy. Arch. Intern. Med. 114, 103-107, 1964
45. SRERRAMA, V., IVAN, L.P., DENNERY J.M., et.al. : Neurosurgical complications of anticoagulant therapy. Can. Med. Assoc. J. 108, 305-307, 1973
46. SCHETTLER, G. : Innere Medizin, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1976
- 46a. SCHETTLER, G., A. HORSCH, H. MÖRL, H. ORTH und A. WEISEL : Der Herzinfarkt. F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart - New York, 1977
47. VAN DE LOO, J. : Diskussionsbemerkung anlässlich des XV. Hamburger Symposiums über Blutgerinnung v. 2. und 3. Juni 1972, 'Herzinfarkt und Blutgerinnung, Supplementum LII ad "Thrombosis et Diathesis haemorrhagica". Schattauer Verlag, Stuttgart, 1972

48. VARKEY, G.P.,
BRINDLE, G.F. : Peridural anaesthesia and anticoagulant
therapy. Canad. Anaesth. Soc. J. 21,
106-109, 1974
49. WIENER, L.M. and
NATHANSON, M. : The Relationship of Subdural hematoma
to anticoagulant Therapy.
Arch. Neurology 6, 282-286, 1962
50. WINER, B.M., HORENSTEIN, S.,
STARR, A.M. : Spinal epidural hematoma during anti-
coagulant therapy. Circulation, 19,
735-740, 1959
51. WRIGHT, L.T. und
ROTHMAN, M. : Arch. Surg. 62, 23, 1951
52. ZUKSCHWERDT, L.,
THIESS, A. : Langzeitbehandlung und Antikoagulantien.
F.K. Schattauer-Verlag, Stuttgart, 1964

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. H. Kuhlendahl
für die freundliche Überlassung des Themas
und hilfreiche Unterstützung bei der Durch-
führung der Arbeit.

L E B E N S L A U F

=====

Am 23. Februar 1937 wurde ich als Sohn des Mohammad Taghi-Khan und seiner Frau Fatemeh geboren. Nach Ablegung meines Abiturs in Teheran im Jahre 1959, begann ich im Wintersemester 1960/61 an der Universität Frankfurt a.M. mit meinem medizinischen Studium, nachdem ich zuvor die deutsche Sprache erlernte. Im Jahre 1963 - nach der Naturwissenschaftlichen Vorprüfung an der Frankfurter Universität - wechselte ich zur Friedrich-Alexander-Universität, Erlangen-Nürnberg, wo ich meine ärztliche Vorprüfung am 21. Februar 1966 und ärztliche Prüfung am 13. August 1969 absolvierte. Nach einem Jahr Medizinalassistenzeit begann ich am 1. September 1970 als wissenschaftlicher Angestellter in der Neurochirurgischen Universitätsklinik Düsseldorf meine Tätigkeit. Dort schloss ich am 23.01.1978 meinen Facharzt für Neurochirurgie ab.

